

University of Groningen

## Individual approach towards optimal oral anticoagulation

Veeger, Nicolaas Johannes Gerardus Maria

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Veeger, N. J. G. M. (2010). *Individual approach towards optimal oral anticoagulation*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## **Nederlandse Samenvatting**

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Bij langdurige antistollingsbehandeling wordt gebruik gemaakt van vitamine K antagonisten. Vitamine K is een belangrijke stof die verantwoordelijk is voor de aanmaak van stollingsfactoren. Een stof die vitamine K remt (een antagonist) kan daarom een goed antistollingsmiddel zijn. In Nederland zijn dergelijke antagonisten fenprocoumon (marcoumar ®) en acenocoumarol (sintrom ®). Sinds de registratie van vitamine K antagonisten als antistollingsmiddel nu 60 jaar geleden neemt het gebruik ervan nog steeds toe. In Nederland werden in 2007 meer dan 300.000 patiënten behandeld met vitamine K antagonisten (ongeveer 2% van de bevolking), met een toename van 10% over de laatste 5 jaren.

Ondanks de uitgebreide ervaring met vitamine K antagonisten behoren ze tot de top-10 van geneesmiddelen met het grootste aantal ernstige bijwerkingen. Dit heeft te maken met het feit dat het erg moeilijk is deze middelen goed toe te passen. Zij hebben een zeer belangrijke tekortkoming, namelijk een grote spreiding in de mate van ontstolling bij een gegeven dosering, zowel tussen verschillende patiënten als ook binnen dezelfde patiënt. Het is dan ook noodzakelijk dat het niveau van antistolling regelmatig (1 tot 2x per maand) wordt gecontroleerd en zo nodig bijgesteld. Dit gebeurt in Nederland door speciaal daarvoor toegeruste trombosediensten. Desondanks zijn er nog steeds momenten van onderbehandeling en overbehandeling, welke elkaar kunnen afwisselen. Bij *onderbehandeling* (te laag niveau van antistolling) is er sprake van een verhoogde kans op (opnieuw) optreden van een trombo-embolie (d.w.z. trombosebeen, longembolie of een beroerte), terwijl bij *overbehandeling* de veiligheid van de behandeling in het geding komt. Dit uit zich in een verhoogde kans op een ernstige bloeding.

Dit proefschrift beschrijft het resultaat van een aantal onderzoeken naar de werkzaamheid en veiligheid van vitamine K antagonisten in verschillende patiëntgroepen waarbij een langdurige antistollingsbehandeling noodzakelijk was. De rode draad daarbij was de relatie tussen het bereikte niveau van antistolling en het optreden van trombo-embolieën en bloedingen op de korte en middellange termijn. De focus lag op het bereikte niveau van antistolling in individuele patiënten, met als belangrijk extra aandachtspunt het in een vroeg stadium van de behandeling herkennen van de patiënten die niet goed instelbaar zijn (veel momenten van onder- en of overbehandeling).

Het eerste onderzoek dat in het kader van dit proefschrift is uitgevoerd (hoofdstuk 2) beschrijft het beloop van de behandeling met vitamine K antagonist in een groep van 2300 patiënten die na het optreden van een trombosebeen of een longembolie langdurige antistollingsbehandeling nodig hadden. Alle patiënten werden daarbij regelmatig gecontroleerd door de trombosedienst. Hierbij werd het niveau van antistolling gemeten en de dosering zo nodig aangepast. Bij het meten van het niveau van antistolling wordt gekeken naar de snelheid waarmee het bloed van de patiënt stolt, welke uitgedrukt wordt in de stollingswaarde INR (International Normalized Ratio). De INR moest in deze patiëntengroep liggen binnen een smal bereik van INR 2.0 tot 3.0. Dit wordt het streefgebied genoemd, waarbinnen het niveau van antistolling optimaal is. Hoe hoger de INR, hoe sterker de antistolling en hoe “dunner” het bloed. Om de kans op met name onderbehandeling te verlagen is bij het controleren en bijstellen een iets ruimer gebied gehanteerd, te weten INR 2.0 tot 3.5.

Uit de controles bleek dat, ondanks veelvuldige aanpassingen, het moeilijk is om alle patiënten langdurig op het optimale niveau van antistolling te houden. Om dit te evalueren is gebruik gemaakt van het individuele percentage van de tijd dat een patiënt binnen het streefgebied verbleef (Individual Time within Target Range, IT<sup>2</sup>TR). In de onderzoeksgroep was de gemiddelde IT<sup>2</sup>TR 63%, waarbij men gemiddeld 11% onder het streefgebied zat en 26% erboven. Hierbij is uitgegaan van het ruimere gebied van INR 2.0 tot 3.5. In een kwart van de patiënten was het zeer moeilijk om het optimale niveau te bereiken en langdurig te behouden. Deze patiënten waren maximaal in slechts 45% van hun behandel tijd binnen het streefgebied. Met name deze patiënten lieten een hoog risico op zowel een hernieuwde trombo-embolie als ook een ernstige bloeding zien (166 trombo-embolieën en 87 ernstige bloedingen per 1000 behandeljaren). In de patiënten waarbij een stabiel niveau van antistolling was bereikt was dit significant lager (49 om 21 bij 45-65% en 46 om 19 trombo-embolieën en ernstige bloedingen per 1000 behandeljaren bij de patiënten met een percentage boven de 65%).

Juist vanwege het hoge risico op een trombo-embolie en een ernstige bloeding bij de patiënten met zeer lage IT<sup>2</sup>TRs is het belangrijk om deze patiënten zo vroeg mogelijk te herkennen. Daarom hebben we gekeken naar de IT<sup>2</sup>TR gedurende de eerste 30 dagen. Daaruit bleek dat de patiënten met de laagste IT<sup>2</sup>TRs gedurende de eerste 30 dagen de grootste kans hadden om uiteindelijk gedurende de totale behandel duur veelvuldig buiten het streefgebied te verblijven. Het ging daarbij om een

kwart van de patiënten waarbij de 30-dagen ITTR maximaal 37% bedroeg, met een mediaan van slechts 20%. Hiermee kan een vroege evaluatie van het bereikte niveau van antistolling een bijdrage leveren aan het vroegtijdig herkennen van patiënten met een verhoogde kans op een onvoldoende mate van antistolling.

In het tweede onderzoek is gekeken naar de kwaliteit van antistolling en het optreden van trombo-embolieën en ernstige bloedingen bij drie andere patiëntgroepen, nu met cardiovasculaire problemen. Dit waren 4454 patiënten met respectievelijk een hartinfarct (N=1012), boezemfibrilleren (N=2614) of een kunsthartklep (N=828), allen langdurig behandeld met vitamine K antagonisten (hoofdstuk 3).

De resultaten van dit onderzoek bevestigen het beeld van het eerste onderzoek. Ook in het tweede onderzoek was er regelmatig sprake van een te lage of te hoge mate van antistolling, waarbij een hoog risico op het optreden van een trombo-embolie en een ernstige bloeding werd gezien in de patiënten met de laagste ITTRs (het “slechtste” kwart van de patiënten). Bij patiënten met hogere ITTRs was hiervan geen sprake. Dit beeld duidt op het bestaan van een kritische grens voor de ITTR, waaronder zowel de effectiviteit alsook de veiligheid van de antistollingsbehandeling in het geding komt.

Men kan de antistollingsbehandeling met vitamine K antagonisten vergelijken met het lopen over een evenwichtsbalk. Er zijn voortdurend correcties nodig om het evenwicht te bewaren, waarbij de kans dat het mis gaat altijd aanwezig is. De meeste patiënten zijn voldoende in staat om veilig de andere kant van de balk te bereiken, ondanks toch ook veelvuldige momenten van disbalans. Echter, ondanks alle “steun” van de trombosedienst (controles en bijstellingen) is er een groep patiënten die teveel “wankelen”. Het zijn deze patiënten die vroegtijdig herkend moeten worden. Ook in dit onderzoek was dit mogelijk met behulp van de response gedurende de eerste 30 dagen. Patiënten met een hoge mate van instabiliteit gedurende de eerste 30 dagen hadden de grootste kans op een onvoldoende niveau van antistolling over de totale behandelingsduur, met uiteindelijk een grote kans om van de balk af te vallen.

Tijdens het gebruik van vitamine K antagonisten treden per 1000 behandelingsjaren 14 tot 33 ernstige bloedingen op, welke levensbedreigend zijn. Daarnaast gaat een langdurige antistollingsbehandeling ook gepaard met soms meerdere niet-ernstige bloedingen. Dit zijn dan bijvoorbeeld bloed bij de urine, een bloedneus of een

bloeding van het oogslimvlies (waarbij het oogwit rood geworden is), maar ook grote blauwe plekken zonder duidelijk voorafgaand stoten. Het aantal bloedingen kan oplopen tot 200 tot 300 bloedingen per 1000 behandelingsjaren. Deze bloedingen zijn veelal mild maar kunnen ook aanleiding geven tot het tijdelijk onderbreken van de behandeling.

Het optreden van zo'n bloeding kan leiden tot een "verscherpt toezicht" door de trombosedienst, hetgeen de kwaliteit van de behandeling op de lange termijn positief kan beïnvloeden, met een lager risico op een ernstige bloeding als gevolg. Het kan ook een eerste teken zijn van een verhoogd bloedingsrisico, waarbij ondanks extra inspanningen om de behandeling te optimaliseren een ernstige bloeding toch optreedt. Dit is onderzocht in alle 6758 patiënten uit de eerdere onderzoeken (hoofdstuk 4).

Bij 20% van alle patiënten was een niet-ernstige bloeding opgetreden (251 bloedingen per 1000 behandelingsjaren). Na zo'n bloeding was het risico op een ernstige bloeding significant hoger; binnen 3 maanden na het optreden ervan zelfs 3.6-maal hoger. Daarnaast hadden de patiënten met een lagere kwaliteit van antistolling een verhoogd risico op een ernstige bloeding, namelijk 2.8-maal hoger. Overige risicofactoren voor een ernstige bloeding waren maligniteit, leeftijd (tussen 55-70 jaar en met name boven 70 jaar, geslacht (man), en het gebruik van NSAIDs tijdens de behandeling (NSAIDs zijn ontstekingsremmers zonder steroïden, zoals bijvoorbeeld ibuprofen of aspirine, welke ook de mate van antistolling kunnen beïnvloeden).

De conclusie van dit onderzoek was dat een niet-ernstige bloeding geassocieerd is met een verhoogde kans op een daaropvolgende ernstige bloeding. Ook de bereikte kwaliteit van antistolling is daarbij van groot belang. Het gaat dan niet alleen om de mate van ontstolling op het moment van de bloeding, maar met name om het bereikte niveau over de gehele voorafgaande behandelingsduur.

In aansluiting op het onderzoek naar het effect van de kwaliteit van antistolling op de korte en middellange termijn is er vervolgens onderzoek gedaan naar de impact van een niet-optimale antistollingsbehandeling met vitamine K antagonist op de lange termijn. Hierbij is gebruik gemaakt van een groep patiënten die eind jaren '80 begin jaren '90 hadden deelgenomen aan de CABADAS studie, een groot onderzoek naar het effect van respectievelijk aspirine, dipyridamol en vitamine K antagonist (zie hoofdstuk 5). Het ging hierbij om patiënten die een coronaire bypassoperatie hadden ondergaan. Bij zo'n bypassoperatie wordt met een stuk bloedvat een omleiding

gemaakt om een afsluiting van één van de kransslagaders heen. Vervolgens worden de patiënten nabehandeld om nieuwe afsluitingen te voorkomen.

Er werden 233 patiënten geselecteerd die allen behandeld waren met vitamine K antagonisten. Van deze patiënten is de bereikte kwaliteit van antistolling gedurende het eerste jaar in kaart gebracht. Vervolgens is over een periode van 14 jaar gekeken naar eventuele verschillen in cardiale sterfte en het optreden van een hartinfarct.

De bereikte kwaliteit van antistolling was bij 40% (N=93) van de patiënten als optimaal beoordeeld. Gedurende de eerste 8 jaar na de bypassoperatie was er geen verschil in cardiale sterfte of het optreden van een hartinfarct tussen de patiënten met een optimale versus niet-optimale kwaliteit van antistolling. Na 8 jaar was er echter sprake van een 3-maal hoger risico in de patiënten met een niet-optimale kwaliteit van antistolling gedurende het eerste jaar.

Naast cardiale sterfte of het optreden van een hartinfarct is ook gekeken naar de een hernieuwde bypassoperatie of dotterprocedure. Er was geen relatie tussen de kwaliteit van antistolling en het uitvoeren van een nieuwe ingreep. In beide groepen was het percentage patiënten die een nieuwe ingreep moest ondergaan 35%. Een mogelijk verklaring hiervoor zijn de frequente controles die bij deze patiënten werden gedaan vanwege hun vitamine K antagonisten behandeling. Door deze frequente controles zijn patiënten bij terugkeren van hartklachten mogelijk sneller terugverwezen naar de cardioloog voor verder onderzoek. Dit kan leiden tot eerder en vaker hernieuwd opereren. Deze mogelijke beïnvloeding door frequente controles werd bevestigd door een vergelijking met de overige patiënten uit de CABADAS studie die met aspirine of dipyridamole waren behandeld. In deze patiënten, zonder frequente controles, was het percentage re-operaties slechts 18% en 17%.

Naast de bovenstaande vergelijking op alleen re-operaties is bij alle Nederlandse patiënten uit de CABADAS studie (N = 726) ook gekeken naar het optreden van cardiale sterfte, het optreden van een hartinfarct en het uitvoeren van een re-operatie (inclusief dotterprocedure) als een gecombineerde uitkomstmaat (hoofdstuk 6). De afwezigheid hiervan is een maat voor succes van de eerste operatie. Na 14 jaar bleek bij 52% van de patiënten een van deze drie ernstige gebeurtenissen te zijn opgetreden. Zoals al eerder opgemerkt was er een groot verschil in de noodzaak tot re-operaties. Dit was mogelijk toe te schrijven aan het grote verschil in patiënt-dokter contacten als gevolg van behandelingen, en dus niet zozeer vanwege een verschil in de effectiviteit

van de behandelingen op zich. Met betrekking tot cardiale sterfte en een hartinfarct was er geen significant verschil.

Onze resultaten bevestigden daarmee het huidige beleid bij patiënten na een bypassoperatie, waarbij aspirine het eerste keuze geneesmiddel is ter voorkoming van verdergaande hartziekte. Deze conclusie is gebaseerd op gegevens verkregen uit een zeer lange follow-up duur. Het gebruik van vitamine K antagonist moet daarbij beperkt worden tot die patiënten die vanwege een andere ziekte langdurige antistolling met vitamine K antagonist nodig hebben.

Het laatste onderwerp van onderzoek was het gebruik van arteriële omleidingen bij de eerder genoemde bypassoperatie (hoofdstuk 7). Bij deze omleidingen, die bij de kransslagaders van het hart worden “aangelegd”, kan gebruik gemaakt worden van een stuk ader, maar ook van een stuk slagader. Het gebruik van een slagaderlijke omleiding is complexer, maar het voordeel is dat op de korte en middellange termijn de kans op een afsluiting van de omleiding kleiner is dan bij een omleiding met een ader. Zo’n voordeel is met name van belang voor patiënten met zogenaamd drievaatslijden, waarbij in alle drie de kransslagaders van het hart de bloeddoorstroming ernstig belemmerd wordt. Echter, over het voordeel op de lange termijn waren minder gegevens beschikbaar.

In het UMC Groningen is begin jaren ‘90 bij een serie patiënten met drievaatslijden gebruik gemaakt van alleen slagaderlijk materiaal om de omleidingen te maken. Vervolgens is bij deze groep de lange termijn uitkomst gemeten, waarbij over een periode van 12 jaar in alle patiënten de cardiale sterfte, het optreden van een hartinfarct en het uitvoeren van een re-operatie werd geëvalueerd. Na 12 jaar was bij 25% van de patiënten zo’n ernstige gebeurtenis opgetreden. Voor alleen cardiale sterfte was dit 13%, voor een hartinfarct 7% en voor een re-operatie 11%. In vergelijking met eerdere gepubliceerde gegevens, alhoewel moeilijk te vergelijken, waren deze lange termijn resultaten zeer goed. Een vergelijking met 281 patiënten met drievaatslijden uit de CABADAS studie, waarbij naast een slagader ook aders waren gebruikt om omleidingen te maken, bevestigde dit. Uit deze vergelijking kwam naar voren dat bij het gebruik van alleen slagaderlijke omleidingen de kans op een ernstige gebeurtenis (cardiale sterfte, hartinfarct of re-operatie) meer dan 2-maal lager was. Dit verschil was sterk significant.



Samenvattend is in dit proefschrift verslag gedaan van een aantal onderzoeken naar het gebruik van vitamine K antagonist in verschillende patiëntgroepen. Hierbij is gekeken naar effectiviteit en veiligheid, met het accent op het bereikte niveau van antistolling in individuele patiënten. Daarnaast zijn de lange termijn resultaten van de behandeling met vitamine K antagonist geëvalueerd en vergeleken met twee andere middelen.

De behandeling met vitamine K antagonist kenmerkte zich door een grote variabiliteit in de mate van ontstolling. In dat kader was een belangrijk aspect van onderzoek de mogelijkheid om de patiënten die een onvoldoende niveau van antistolling hadden vroegtijdig te herkennen. Dit onderzoek laat zien dat met een evaluatie van het bereikte niveau van antistolling gedurende de eerste 30 dagen de patiënten met een sterk verhoogde kans op een onvoldoende niveau van antistolling daadwerkelijk vroegtijdig herkenbaar zijn.

Op dit moment worden er nieuwe alternatieven ontwikkeld voor de langdurige antistollingsbehandeling met vitamine K antagonist, waarbij de regelmatige controles van het bereikte niveau van antistolling niet langer nodig zijn. De resultaten van deze onderzoeken zijn zeer veelbelovend en het is dan ook slechts een kwestie van tijd totdat deze alternatieven beschikbaar zijn. Een belangrijke vraag wordt dan of alle patiënten baat zullen hebben bij een keuze voor deze nieuwe middelen. Een groot deel van de patiënten “doen het goed” op vitamine K antagonist. Wel zijn hier veel controles voor nodig, waarmee het een zeer intensieve behandeling is. Dit is een groot nadeel, maar geeft ook een groot voordeel. Door de regelmatige controles wordt de therapietrouw positief beïnvloed. Bij de nieuwe middelen zijn deze controles niet langer noodzakelijk, en daarmee kan in de dagelijkse praktijk de bewezen effectiviteit en veiligheid van de nieuwe middelen door een lagere therapietrouw nadelig worden beïnvloed. Juist in de Nederlandse situatie, waar alle patiënten die behandeld worden met vitamine K antagonist door gespecialiseerde trombosediensten intensief gecontroleerd en begeleid worden, kan dit een factor van betekenis zijn.

Ook moet de mogelijkheid tot het snel corrigeren van de antistolling worden genoemd. Ruime ervaring heeft geleerd dat indien noodzakelijk, zoals bijvoorbeeld bij een bloeding of een spoedoperatie, de mate van ontstolling bij het gebruik van vitamine K antagonist snel en adequate teniet is te doen. Vooralsnog is hiervan bij de nieuwe middelen nog geen sprake.

De vraag of alle patiënten beter af zijn met de nieuwe middelen is daarmee dus nog niet beantwoord. Het huidige netwerk van zeer ervaren trombosediensten, zoals we dat in Nederland kennen, biedt unieke mogelijkheden om naar deze belangrijke vraag verder onderzoek te kunnen doen.

